VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR KINETIK UND VERTEILUNG VON SULPIRID UND SULTOPRID BEI DER RATTE

VON

JOACHIM HETZLER

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543910_0087

Aus dem C. und O. Vogt - Institut für Hirnforschung
der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. A. Hopf

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR KINETIK UND VERTEILUNG VON SULPIRID UND SULTOPRID BEI DER RATTE

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Joachim Hetzler

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf.

Der Dekan der Medizinischen
Fakultät
gez.: Prof. Dr. H. Reinauer

Referent
gez.: Prof. Dr. A. Hopf
Korreferent
gez.: Prof. Dr. E. Noack

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Methodischer Teil	4
2.1.	Verteilung im Zweiphasengemisch	4
2.2.	Tiermaterialien	5
2.3.	Gewinnung der Proben	5
2.3.1.	Gewinnung der Organproben	5
2.3.2.	Gewinnung von Galle	6
2.3.3.	Gewinnung von Blut aus der Schwanzvene	6
2.4.	Extraktion	6
2.4.1.	Extraktion aus Plasma	7
2.4.2.	Extraktion aus Organen	7
2.5.	Chromatographie der Extrakte und ihre quantitative Auswertung	8
2.5.1.	Aufbringen der Extrakte auf Kieselgelplatten	8
2.5.2.	Aufbringen von Galle auf Kieselgelplatten	8
2.5.3.	Entwicklung des Chromatogramms, Fließmittel	8
2.5.4.	Messung und Auswertung	9
2.5.5.	Extraktionsausbeuten	10
3.	Ergebnisteil	11
3.1.	Verteilungskoeffizienten in Heptan und Dichloräthan	11
3.2.	Ausscheidung von Sulpirid mit der Galle	13
3.3.	Kinetik von Sulpirid und Sultoprid im Plasma, inneren Organen und Muskel	14

Seite

3.3.1. Sulpirid 14

3.3.2. Sultoprid 16

3.4. Konzentrationsverlauf von Sulpirid im Plasma nach mehrmaliger Gabe 18

3.5. Kinetik von Sulpirid und Sultoprid im Rattenhirn 20

3.5.1. Sulpirid - Kinetik 20

3.5.2. Sultoprid - Kinetik 22

4. Besprechung der Ergebnisse 24

4.1. Lipoidlöslichkeit von Sulpirid und Sultoprid 24

4.2. Zur Pharmakokinetik von Sulpirid und Sultoprid 25

4.2.1. Enterale Resorption 25

4.2.2. Entero - hepatischer Kreislauf 29

4.2.3. Die Eliminationskinetik von Sulpirid und Sultoprid 30

4.3. Zur Kumulationsgefahr von Sulpirid 34

4.4. Zur Kinetik von Sulpirid und Sultoprid im Rattenhirn 36

5. Zusammenfassung 40

6. Literaturverzeichnis 42

Meinen Eltern

1. Einleitung

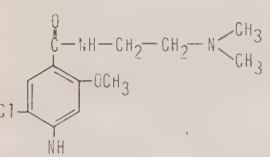
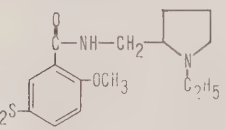
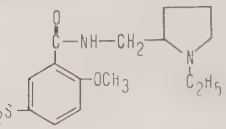
Bis vor einigen Jahren galt es als zwingend, daß Psychopharmaka mit neuroleptischer Potenz zugleich eine extrapyramidalmotorische Wirkung hervorrufen. So definierte Haase (9) " das Auftreten einer zumeist in der Feinmotorik (Handschrift) erkennbaren extrapyramidalen Bewegungshemmung " als " neuroleptische Schwelle ". Da die extrapyramidalmotorische Wirksamkeit durch die Auslösung einer Katalepsie bei der Ratte festgestellt werden kann, war die Prüfung auf kataleptogene Wirkung ein wichtiger Bestandteil des pharmakologischen Screening auf neuroleptische Potenz eines Arzneimittels.

Durch die Einführung des Clozapins geriet diese Vorstellung ins Wanken (Stille und Hippius, 2o), da Clozapin trotz guter neuroleptischer Wirksamkeit keine Katalepsie im Tierversuch und keine extrapyramidale Symptomatik in der Klinik zeigt. Diese Besonderheit des Clozapins könnte mit den stark anticholinergen Eigenschaften der Substanz zusammenhängen, da die extrapyramidalen Wirkungen der Neuoleptika durch Gabe von anticholinergen Antiparkinsonika aufgehoben werden können.

Eine weitere Substanz, die als Neuroleptikum im Handel ist, aber keine kataleptogene Wirkung besitzt (Laville, 15) - in der Klinik demnach nur schwache extrapyramidale Nebenwirkungen zeigt - ist das Sulpirid. Chemisch ist es weder mit den trizyklischen Neuroleptika noch mit

den Butyrophenonen verwandt. Sulpirid wurde aus dem Metoclopramid, einer vor allem in der Ulcustherapie benutzten Substanz, von der Firma Delagrange entwickelt. Als Hauptmerkmal im pharmakologischen Screening diente die Hemmung des durch Apomorphin ausgelösten Erbrechens beim Hund. Diese Wirkung des Metoclopramid konnte durch Abwandlung des Moleküles zum Sulpirid (siehe Abbildung 1), nämlich durch Entfernung der Aminogruppe in Stellung 4, den Ersatz des Chlors in Stellung 5 durch einen Sulfamoylrest und den Austausch der N - diäthyl - amino -

Abbildung 1

	Relative Wirkung gegen das Apomorphin - Erbrechen ED_{50} in µg / kg sc.	Kataleptische Wirkung ED_{50} in mg / kg ip.
PRAMID 	26,8	38
ID 	3,5	> 100
RID 	2,3	23

äthyl-Seitenkette durch eine N - äthyl - 2 - pyrrolidinyl - methyl - Seitenkette auf das 7 - 8 fache gesteigert werden (Laville, 15).

Eine nur geringe weitere Veränderung des Moleküles, der Ersatz des Sulfamoylrestes durch eine Sulfäthylgruppe, führt zum Sultoprid.

Die antiemetische Wirkung wird dadurch auf das eineinhalbfache gesteigert. Entscheidend ist aber, daß Sultoprid deutlich kataleptogene Eigenschaften besitzt (Laville, 17) und auch klinisch Wirkungen auf die Extrapyramidalmotorik hat (Dufour et al., 6). Auch die vielen Neuroleptika eigene sedierende Wirkung - die dem Clozapin und dem Sulpirid fehlt - besitzt das Sultoprid (Dufour et al., 6).

Ein wesentliches Prinzip der experimentellen Pharmakologie ist die Annahme, daß ein Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und biologischer Wirkung besteht. Unter diesem Aspekt kann man denselben Wirkungsmechanismus für Sulpirid und Sultoprid unterstellen, da ja die Unterschiede im Molekülaufbau gering sind, und beide Substanzen die gleiche essentielle Struktur besitzen. Es wurde deshalb versucht, pharmakokinetische Parameter zu finden, die die nicht unerhebliche Differenz im Wirkungsbild beider Substanzen erklären können. Daher wurden vergleichende Studien über den Verlauf der Pharmakonzentration im Rattenhirn nach einmaliger Gabe durchgeführt.

Bei Untersuchungen an menschlichen Probanden über Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik des Sulpirids zeigt sich, daß sowohl nach oraler (Kleimola et al., 12) als auch nach intramuskulärer Gabe (Dross et al., 4) die Blutspiegel einen mehrphasigen Verlauf nehmen. Im Gegensatz dazu weist Sultoprid am Menschen eine einphasige Kinetik auf (Dross et al., 4).

Durch Einbeziehung einer Reihe weiterer Organe der Ratte in kinetische Untersuchungen der Sulpirid - und Sultoprid - Konzentrationen wurde versucht, Gründe für das abweichende pharmakokinetische Verhalten der untersuchten Substanzen zu finden.

2. Methodischer Teil

2.1. Verteilung im Zweiphasengemisch

Nach einstündigem Schütteln der in 1 / 15 molaren Sörensen - Phosphat - Puffer pH 7,4 gelösten Substanzen gegen Dichloräthan wie auch Heptan wurde die Konzentrationsabnahme in der wässrigen Phase gemessen. Nachdem der ungefähre Verteilungskoeffizient in Vorversuchen ermittelt war, wurden in den Hauptversuchen die Volumina beider Phasen so gewählt, daß sich nach Einstellung des Verteilungsgleichgewichtes in jeder Phase möglichst gleiche Substanzmengen befanden. Als Meßverfahren wurde die beschriebene dünnschichtchromatographische Methode benutzt (siehe Kapitel 2.5.3. und 2.5.4.).

2.2. Tiermaterial und Testsubstanzen

Alle Tierversuche führten wir an weiblichen Wistar-Ratten (Züchtung des Tierstalles der Universität Düsseldorf) mit einem Gewicht von 18o - 2oo g durch. Die Tiere erhielten Sulpirid* oder Sultoprid* in wässriger Lösung von 4 mg / ml intraperitoneal.

2.3. Gewinnung der Proben

2.3.1. Gewinnung der Organproben

Nach kurzer Äthernarkose wurden die Tiere zu unterschiedlichen Zeiten mit einer Guillotine dekapitiert. Plasma wird durch Ausblutenlassen des Stumpfes in heparinisierte Röhrchen und Abzentrifugieren der festen Blutbestandteile gewonnen und bis zur weiteren Aufarbeitung eingefroren. Es erfolgt dann das Abpräparieren der Kalotte, Entnahme, Wiegen und Einfrieren des Gehirnes bis zur Verarbeitung. Anschließend werden Milz und Niere in toto präpariert und gewogen, von der Leber wird aus verschiedenen Lappen insgesamt 1 g herausgenommen. Nach Entnahme von 1 g Muskel aus dem Oberschenkel verbleiben Muskel, Leber, Milz und Niere vorerst bei - 28° C im Tiefkühlschrank.

* Der Firma Schürholz Arzneimittel GmbH, München, sei für die Überlassung der Substanzen herzlichst gedankt.

2.3.2. Gewinnung von Galle

An mit Äther narkotisierten Ratten wird der Ductus choledochus präpariert und ein kurzer Katheter in den Gallengang eingeführt. Die Galle wird in halbstündigen Perioden in Eppendorf - Röhrchen gesammelt und bis zur weiteren Verarbeitung bei - 28° C eingefroren.

2.3.3. Gewinnung von Blut aus der Schwanzvene

Die Tiere wurden kurz mit Äther narkotisiert, der Schwanz durch Einbringen in Wasser von 6o° - 7o° C hyperämisiert und ein kleines Stück abgeschnitten. Mit Hilfe eines Mundstückes wird das hervorquellende Blut in einen heparinisierten Kunststoffschlauch aufgezogen. Der Schlauch wird so in ein Zentrifugenglas eingebracht, daß beide offenen Enden nach oben zeigen und 2o min bei 3ooo x g zentrifugiert. Die Plasma enthaltenden Teile des Schlauches werden vorsichtig abgetrennt und das Plasma in ein vortariertes Zentrifugenglas ausgeblasen. Die Bestimmung der so gewonnenen Plasmamenge erfolgt gravimetrisch auf einer Analysenwaage. Zur Berechnung der Konzentrationsangaben wurde 1 mg einem µl Plasma gleichgesetzt.

2.4. Extraktion

Für die Extraktion und Bestimmung von Sulpirid und Sultoprid kam ein von Dross et al. (3) entwickeltes Ver-

fahren zur Anwendung.

2.4.1. Extraktion aus Plasma

1,5 ml Plasma werden durch Zusatz von o,5 ml einer 2 - molaren Sodalösung alkalisiert und durch Schütteln (3 x 2o sec) in eine organische Phase, bestehend aus 2,5 ml Dichloräthan und 3,o ml Äther, überführt. Bei kleiner Plasmamenge wurde diese zuvor mit Wasser auf ein Volumen von 1,5 ml gebracht. Nach Phasentrennung durch Zentrifugieren kann man 5,o ml der organischen Phase abpipettieren, welche dann mit o,5 ml einer 6 % Essigsäure ausgeschüttelt wird. Organische und wässrige Phase werden durch Zentrifugieren getrennt, die organische Phase verworfen, die verbleibende wässrige bei 4o^{o} C im Luftstrom zur Trockne eingeengt und bei - 28^{o} C aufbewahrt.

2.4.2. Extraktion aus Organen

Zur Extraktion werden die Organe mit der 4 - fachen Menge Äthanol - Eisessig (1ooo : 2, v/v) homogenisiert und 1o min bei 15oo x g zentrifugiert. 5 ml des Überstandes ($\hat{=}$ 1 g Gewebe) werden abgenommen und bei 4o^{o} C im Luftstrom zur Trockne eingeengt. Durch Ausschütteln des in 1,o ml 1 / 2o n Salzsäure aufgenommenen Extraktes mit 8,o ml Heptan - iso - Amylalkohol - Gemisch werden

die Lipide entfernt. Nach nochmaligem Ausschütteln mit 8,o ml Diäthyläther werden die Substanzen - wie für Plasma beschrieben - extrahiert.

2.5. Chromatographie der Extrakte und ihre quantitative Auswertung

2.5.1. Aufbringen der Extrakte auf Kieselgelplatten

Die getrockneten Extrakte werden in Äthanol aufgenommen und mit Hilfe eines automatischen Auftragegerätes (Desaga Autospotter, Desaga, Heidelberg) quantitativ auf Kieselgelplatten (Merck 2o x 2o cm, Schichtdicke o,25 mm ohne Fluoreszenzindikator) aufgetragen. Gleichzeitig wird eine Eichreihe mit aufgebracht.

2.5.2. Aufbringen von Galle auf Kieselgelplatten

Die Sulpiridkonzentrationen in der Galle waren so hoch, daß eine Extraktion entfallen konnte. Aus allen Galleproben wurden 1 - 5 µl direkt auf die Platte aufgetragen. In einigen wenigen Fällen wurden die Galleproben vorher mit destilliertem Wasser verdünnt.

2.5.3. Entwicklung des Chromatogramms, Fließmittel

Die Entwicklung des Chromatogramms geschah in Flachbodenkammern (Camag, Muttenz / Schweiz) bei Kammersättigung.

Zur Anwendung gelangte ein Fließmittel bestehend aus Chloroform : Methanol : Ammoniaklösung (min. 25 %) = 9o : lo : 2, welches für jede Platte frisch angesetzt wurde. Damit lassen sich beide Substanzen gut voneinander und von mitextrahierten Verunreinigungen trennen.
Der Rf - Wert für Sulpirid beträgt hierbei o,25, für Sultoprid o,57. Bis zur photometrischen Auswertung der Platte wird diese für ca. eine Stunde durch ein Gebläse belüftet, bis das Fließmittel vollständig abgedunstet ist.

2.5.4. Messung und Auswertung

Zur quantitativen Direkterfassung auf der Dünnschichtplatte wurde in Remissionsanordnung am Zeiss PMQ II-Photometer gemessen. Als Lichtquelle diente eine Halogenlampe. Der remittierte Lichtanteil fiel nach Passage des auf 24o nm eingestellen Monochromators auf den Photovervielfacher (Hamamatsu R 446). Hinter den lo mV - Ausgang des Photometers ist ein Transmissions - / Extinktionswandler (Multianalog, Optilab, Vällingby Schweden) geschaltet. Die beim Abfahren des Chromatogramms erhaltenen Signale werden mit einem Rikadenki - Schreiber " Kasett " registriert.
Zur Auswertung werden Peak - Höhen ermittelt und die in den Extrakten enthaltene Substanzmenge über die auf der gleichen Platte gewonnenen Eichwerte bestimmt. Die in den

Proben zu erwartende Menge an Sulpirid und Sultoprid wurde in Vorversuchen abgeschätzt, indem ein kleines Aliquot, in der Regel 1o % bei kurzen Zeiten, bei 2 h und 4 h bis zu 4o % auf Dünnschichtplatten aufgetragen wurden. Danach ließ sich das Aliquot so bemessen, daß die zu erwartende Menge zwischen 5o und 8oo ng lag. In diesem Bereich verläuft die Eichkurve von Sulpirid und Sultoprid linear. Soweit die gefundene Menge es zuließ, wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

2.5.5. Extraktionsausbeuten

Zur Bestimmung der Extraktionsausbeuten wurden unbehandelten Tierorganen Sulpirid und Sultoprid in Mengen von 2oo ng bis 2o µg zugesetzt, und die Bestimmung, wie oben beschrieben, durchgeführt.
Für Plasma und Organe ergeben sich folgende Extraktionsausbeuten :

	Sulpirid	Sultoprid
Plasma	79,4 ± 8,9 % (29)	84,3 ± 6,9 % (3o)
Gehirn	82,1 ± 7,4 % (21)	82,1 ± 8,4 % (2o)
Leber	7o,3 ± 5,5 % (22)	73,3 ± 4,5 % (23)
Muskel	74,8 ± 8,9 % (25)	73,o ± 3,5 % (25)
Niere	75,9 ± 3,8 % (24)	71,5 ± 3,7 % (23)
Milz	71,9 ± 2,9 % (24)	74,4 ± 5,1 % (22)

Zahlen in Klammern = Anzahl der Bestimmungen

3. Ergebnisteil

3.1. Verteilungskoeffizienten in Heptan und Dichloräthan

Die Geschwindigkeit, mit der die lipoide Phase biologischer Membrane durchschritten wird, hängt im wesentlichen von der Lipophilie der permeierenden Moleküle ab. Die Lipidlöslichkeit spielt daher eine wichtige Rolle bei der Verteilung von Arzneimitteln im Körper.
Das gebräuchliche Verfahren zur Bestimmung lipophiler Eigenschaften organischer Moleküle ist die Bestimmung der Verteilungskoeffizienten zwischen einer lipoiden Phase und einem wässrigen Puffer mit physiologischen pH (7,4). Nun sind einerseits die Verteilungskoeffizienten von der gewählten lipoiden Phase abhängig, andererseits die Eigenschaften verschiedener biologischer Membrane nicht gleich.
Die Korrelation zwischen der Permeationsfähigkeit von Arzneimitteln durch biologische Strukturen und den Verteilungskoeffizienten in verschiedenen lipoiden Phasen wurde von Kurz (14) überprüft. Als geeignete lipoide Phase zur Vorhersage der Permeationsfähigkeit durch die Blut - Liquor - Schranke stellt sich das Dichloräthan heraus, während die Verteilungskoeffizienten mit einfachen Kohlenwasserstoffen wie Heptan mit der

Penetrationsfähigkeit durch die Magenschleimhäute gut korreliert.

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse zusammengefaßt. Wie zu erwarten war, gehen beide Substanzen wesentlich schlechter in Heptan als in Dichloräthan über. In beiden Systemen ist Sultoprid die besser lipidlösliche Substanz. Allerdings ist der Verteilungskoeffizient des Sultoprids für Dichloräthan knapp 100 mal höher als der des Sulpirids, während der Unterschied bei Heptan als Lipidphase nur das 2,8-fache beträgt.

Dichloräthan / Puffer		Heptan / Puffer	
Sulpirid	Sultoprid	Sulpirid	Sultoprid
0,111	10,4	$4,7 \times 10^{-4}$	$12,9 \times 10^{-4}$
0,113	10,3	$4,2 \times 10^{-4}$	$13,9 \times 10^{-4}$
0,110	10,2	$4,8 \times 10^{-4}$	$12,1 \times 10^{-4}$
0,107	10,3	$5,3 \times 10^{-4}$	$18,8 \times 10^{-4}$
0,094	8,2	$6,9 \times 10^{-4}$	$14,9 \times 10^{-4}$
0,141	9,4		
0,089	8,6		
$\bar{x} = 0,109$	$\bar{x} = 9,63$	$\bar{x} = 5,2 \times 10^{-4}$	$\bar{x} = 14,5 \times 10^{-4}$
$s_x = 0,016$	$s_x = 0,91$	$s_x = 1,0 \times 10^{-4}$	$s_x = 2,6 \times 10^{-4}$

Tabelle 1

Verteilungskoeffizienten von Sulpirid und Sultoprid in Dichloräthan / Puffer - und Heptan / Puffer - Gemisch (pH 7,4)

Einzelwerte, $\bar{x}$ = Mittelwert, s_x=Standardabweichung

3.2. Ausscheidung von Sulpirid mit der Galle

Die Kinetik von Sulpirid im menschlichen Plasma wurde von Dross et al. (3) untersucht. 4 h nach oraler Gabe finden sich die höchsten Plasmakonzentrationen, die danach zunächst schnell abfallen und nach 15 h in eine langsame Phase übergehen. Bis zu 12 h nach oraler Gabe sieht man kurzfristige Konzentrationsanstiege, obwohl die Konzentrationsverläufe insgesamt einen Abfall zeigen. Daher war es naheliegend, die Existenz eines enterohepatischen Kreislaufes anzunehmen. Aus diesem Grunde wurde die Ausscheidung von Sulpirid durch die Galle tierexperimentell überprüft.

Die mit der Galle ausgeschiedene Menge an unverändertem Sulpirid (siehe Tabelle 2) beträgt nach 4 h 371 ± 94 µg, d.h. nur 4 % der injizierten Menge. Bei dieser geringen Ausscheidung und der schlechten Resorption von Sulpirid - was aus vergleichenden Bestimmungen nach intraperitonealer und oraler Gabe hervorgeht - scheint der Einfluß des enterohepatischen Kreislaufes auf die Kinetik von untergeordneter Bedeutung zu sein.

0 - 30 min	33 ± 14
0 - 60 min	104 ± 37
0 - 120 min	176 ± 53
0 - 150 min	277 ± 69
0 - 180 min	318 ± 82
0 - 210 min	347 ± 95
0 - 240 min	371 ± 94

Tabelle 2

Mittelwert und Standardabweichung der Sulpirid-Gesamtausscheidung durch die Galle bei 6 Ratten nach intraperitonealer Gabe von 10 mg / kg. Ausscheidung summiert in µg.

3.3. Kinetik von Sulpirid und Sultoprid im Plasma, inneren Organen und Muskel

3.3.1. Sulpirid

Nach Gabe von ^{14}C - markiertem Sulpirid ist von Koishi und Mitarbeitern (13) und Benakis et al. (1) eine mehrphasige Kinetik der gesamten Radioaktivität im Blut beschrieben worden. Inwieweit dieser Verlauf auch für Sulpirid gilt, ist nicht ohne weiteres zu sagen, da der Anteil der markierten Metaboliten an der Gesamtradioaktivität im Verlauf der Zeit ansteigt.
Wie die in Abbildung 2 im halblogarithmischen Raster dargestellten Ergebnisse zeigen, wird Sulpirid von der Ratte nicht mit einer einheitlichen e - Kinetik eliminiert. Aus den bei Benakis dargestellten Resultaten für die Gesamtradioaktivität im Blut ist ersichtlich, daß 2 h nach intraperitonealer Gabe die langsamste Phase mit einer Halbwertzeit von 71 min erreicht ist, für die erste Phase berechnet sich die Halbwertzeit auf 21 min. Nimmt man die gleiche Berechnung mit den in Abbildung 2 dargestellten Werten vor, so ergeben sich Halbwertzeiten von 14 min für die erste und 62 min für die zweite Phase. Berücksichtigt man wieder, daß von Benakis sämtliche markierte Metabolite miterfaßt wurden, so erscheint die Übereinstimmung recht gut.

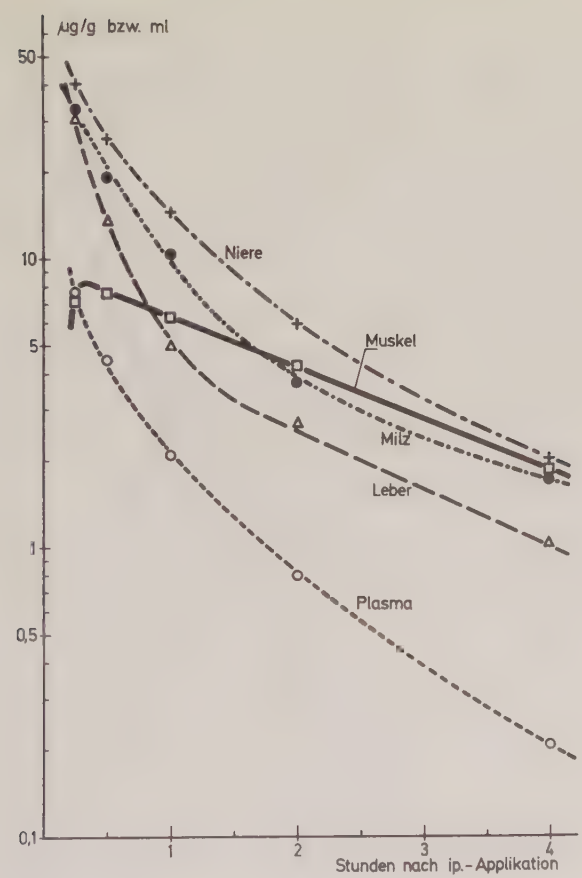


Abbildung 2
Sulpirid - Konzentration nach intraperitonealer Gabe von 2o mg / kg im Plasma o , in der Leber Δ , Milz • , Niere + und in der Oberschenkelmuskulatur □ der Ratte. Jeder Meßpunkt gibt den Mittelwert von 6 Tieren an. Mittlere Streuung bei allen Meßpunkten ca 10 %.

Für das Verteilungsvolumen berechnet sich ein Wert von 1,4- 1 / kg. Ein relativ großes Verteilungsvolumen ergibt sich aus den in den inneren Organen Leber, Niere und Milz

gemessenen Werten, die noch 15 min nach Gabe mit 3o - 4o µg / g Frischgewebe 1,5 bis 2 - fach höher liegen als die Dosis (20 mg / kg). Die Konzentrationskurven aller drei genannten Organe zeigen im halblogarithmischen Raster einen gekrümmten Verlauf.
Ein völlig anderes Bild stellt sich im Muskel dar. Die Kinetik verläuft im Vergleich zu allen anderen Organen wesentlich flacher. Die maximale Konzentration von 9,3 µg / g findet sich, im Gegensatz zu den untersuchten Organen, erst 30 min nach Applikation, der 15 min - Wert beträgt 7 µg / g. Im weiteren Zeitverlauf folgt der Konzentrationsabfall einer e - Funktion. Nach 4 h gleichen sich die Spiegel weitgehend wieder an, da bis zu 2 h nach Applikation ein steiler Abfall in den Organen erfolgt, der im weiteren Zeitverlauf flacher wird. Offensichtlich wird Sulpirid langsamer in den Muskel aufgenommen als in andere Organe und verzögert wieder freigesetzt.

3.3.2. Sultoprid

Im Gegensatz zum Sulpirid folgen die Sultoprid - Spiegel nach Gleichgewichtseinstellung einer einphasigen Kinetik mit einer Halbwertzeit von 17 min (siehe Abbildung 3). Auch in diesem Falle wird das sehr große Verteilungsvolumen von 2,7 l / kg durch die in den Organen ge-

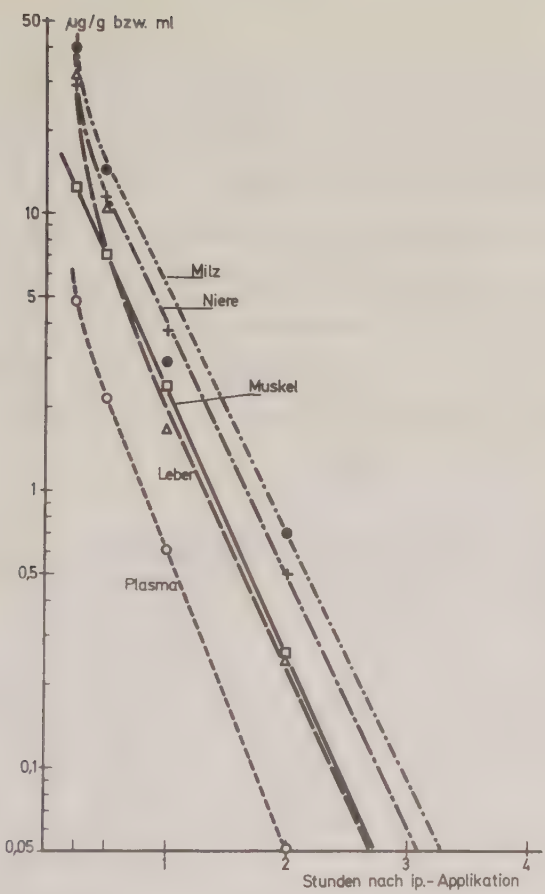


Abbildung 3
Sultoprid - Konzentration nach intraperitonealer Gabe von 2o mg / kg im Plasma o , in der Leber Δ , Milz • , Niere + und in der Oberschenkelmuskulatur □ der Ratte. Mittlere Streuung bei allen Meßpunkten ca. 15 %.

messenen Sultoprid - Spiegel bestätigt.

15 min nach Gabe finden sich die höchsten Konzentrationen in der Milz mit 40 µg / g, es folgen Leber und Niere mit 30 µg / g, Muskel mit 12,6 µg / g und Plasma mit 4,9 µg / .

Die Anfangskinetik der Leber verläuft bis zu 60 min nach intraperitonealer Gabe steiler, vermutlich eine Folge der metabolischen Aktivität dieses Organes.
Ganz anders, als beim Sulpirid beschrieben, verhält sich hier das Kompartiment Muskel. Ähnlich wie in den inneren Organen findet man schon 15 min nach Gabe die höchsten Konzentrationen von 12,6 µg / g, nach 2 h 0,26 µg / g. Ein verzögerter Einstrom oder Ausstrom von Sultoprid im Muskel ist nicht zu erkennen.

3.4. Konzentrationsverlauf von Sulpirid im Plasma nach mehrmaliger Gabe

Nach viermaliger oraler Gabe von ^{14}C - Sulpirid an Ratten fanden Benakis et al. (2) einen Anstieg der Gesamtradioaktivität im Blut auf das 2 - 3 fache der Ausgangswerte. Inwieweit diese Angaben auf Sulpirid bezogen werden können, ist unsicher, da bei Mehrfachdosierung der metabolisierte Anteil sowohl ansteigen (Induktion der arzneimittelabbauenden Enzyme) als auch abfallen kann (Hemmung des Fremdstoffmetabolismus). Deshalb schien es angebracht, die Sulpirid - Plasma - Spiegel nach mehrfacher intraperitonealer Applikation zu überprüfen. 4 Ratten wurden 20 mg / kg Sulpirid in Abständen von 4 h intraperitoneal injiziert und 1 und 3 h nach jeder Gabe 120 µl Blut entnommen (siehe Abschnitt 2.3.3.). Abgenommenes Blutvolumen und die Abnahmehäufigkeit mußten so klein wie möglich gehalten werden, um Auswir-

kungen hämodynamischer Prozesse auf die Blutspiegel zu vermeiden.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 4 im halblogarithmischen Raster dargestellt. Deutlich wird eine starke Zunahme der Plasmakonzentration nach der 2. Gabe. Durch die dritte Injektion werden die Spiegel nur noch wenig gesteigert, die Grenzmaxima sind offenbar erreicht : eine weitere Gabe führt zu keiner Steigerung des Sulpiridgehaltes im Plasma.

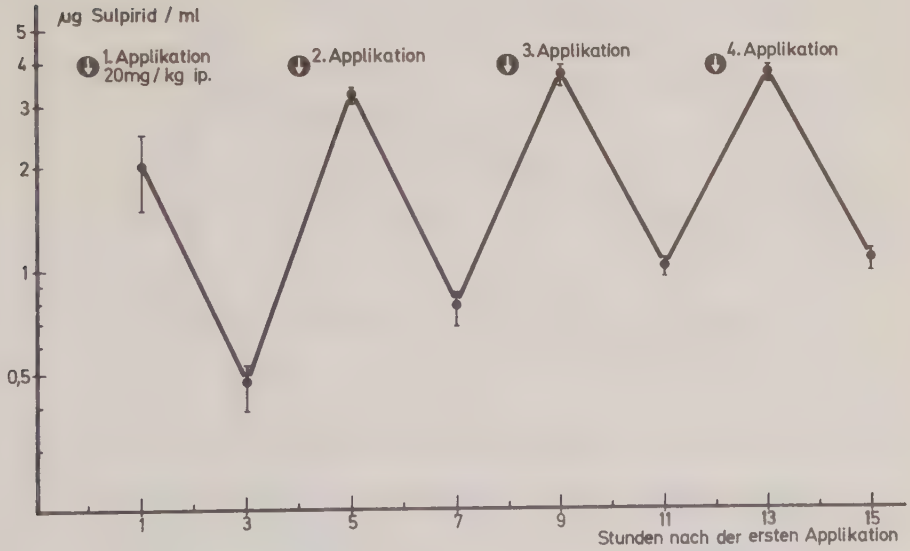


Abbildung 4

Konzentrationsverlauf von Sulpirid im Plasma der Ratte nach viermaliger intraperitonealer Gabe (↓) von 2o mg / kg. Die Blutentnahme erfolgte jeweils 1 h und 3 h nach jeder Gabe. Mittelwert und Standardabweichung von 4 Tieren.

4 h nach der letzten Injektion wurden die Ratten dekapitiert und die Sulpirid - Konzentration im Plasma, Leber und Muskel gemessen. In Tabelle 7 sind die gefundenen Werte den Ergebnissen nach einmaliger intraperitonealer Gabe der gleichen Dosis gegenübergestellt. Während in Leber und Plasma die Konzentrationen um 170 % ansteigen, zeigt der Oberschenkelmuskel gegenüber der einmaligen Gabe nur einen Konzentrationsanstieg von 40 %.

3.5. Kinetik von Sulpirid und Sultoprid im Rattenhirn

3.5.1. Sulpirid - Kinetik

Im Vergleich zu den Plasmaspiegeln sind die Sulpirid - Konzentrationen im Gehirn sehr niedrig (siehe Abbildung 5). Da bei der in diesen Untersuchungen angewandten Dekapitationstechnik etwa 1 - 2 % Blut im Hirngewebe verbleibt, erschien es notwendig, eine entsprechende Korrektur vorzunehmen. Dazu wurden 1 % der im ml Plasma bestimmten Menge von den pro g Gehirn gemessenen Werten subtrahiert. Aus der Abbildung 5 wird ersichtlich, daß diese Korrektur keinen entscheidenden Einfluß auf den zeitlichen Verlauf des Sulpirid - Gehaltes im Rattenhirn ausübt. Die Tatsache, daß die höchsten Werte im Gehirn trotz der geringen Lipoidlöslichkeit schon in den ersten Stunden erreicht werden, ist nicht zu erklären. Man kann vermuten, daß schnelle und langsame Eliminationsvorgänge sich im Gehirn abwechseln.

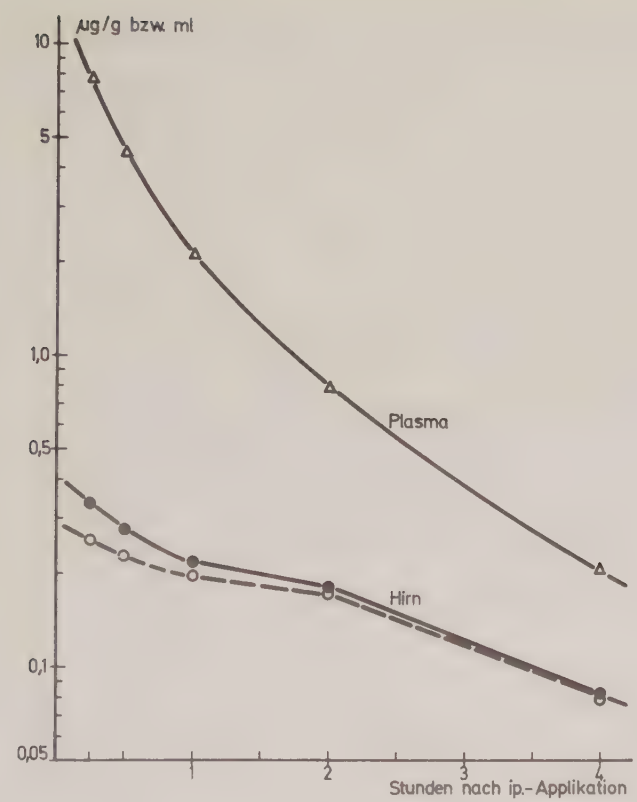


Abbildung 5
Sulpirid - Spiegel im Plasma △ und Gehirn der Ratte nach intraperitonealer Gabe von 20 mg / kg. Gehirnkonzentration vor (●) und nach (o) Subtraktion von 1 % des jeweiligen Plasmawertes. Mittelwert von 6 Tieren. Durchschnittliche Streuung 10 %.

Eine Erklärung könnte der Umstand bieten, daß nicht alle Teile des Gehirnes für hydrophile Substanzen gleich schlecht zu erreichen sind.

Einige Areale, z.B. die Hypophyse und das Infundibulum, Epiphyse und Area postrema liegen außerhalb der " Blut - Hirn - Schranke ". Mit Hilfe autoradiographischer Verfahren konnten Benakis und Mitarbeiter (1) hohe Sulpirid-konzentrationen in der Hypophyse, Hopf und Mitarbeiter (10) ebenfalls sehr hohe Spiegel im Infundibulum und Epiphyse 15 min nach Gabe von ^{14}C - Sulpirid nachweisen. In den durch die " Blut - Hirn - Schranke " geschützten Teilen sind nur sehr viel geringere Konzentrationen vorhanden. Diese kann man aber erst frühestens eine Stunde nach intraperitonealer Gabe beobachten. Der unstete Verlauf der in Abbildung 5 gezeigten Werte für das Gesamthirn sollte demnach das Ergebnis mehrerer sich überlagernder kinetischer Vorgänge sein.

3.5.2. Sultoprid - Kinetik

Auch die Sultoprid - Spiegel des Gehirnes zeigen eine ungewöhnliche Kinetik (siehe Abbildung 6). Hier folgt einem langsamen Abfall in der ersten Stunde ein wesentlich rascherer in den darauffolgenden Zeiten. Nimmt man auch hier für Sultoprid eine bessere Penetration in die außerhalb der " Blut - Hirn - Schranke " gelegenen Teile des Gehirnes an, so könnte die erste Phase dadurch bedingt sein, daß der Konzentrationsabfall in diesen Arealen überlagert wird von einem Konzentrationsanstieg in anderen Teilen des Gehirnes. Das Maximum dieser im ersten Abschnitt

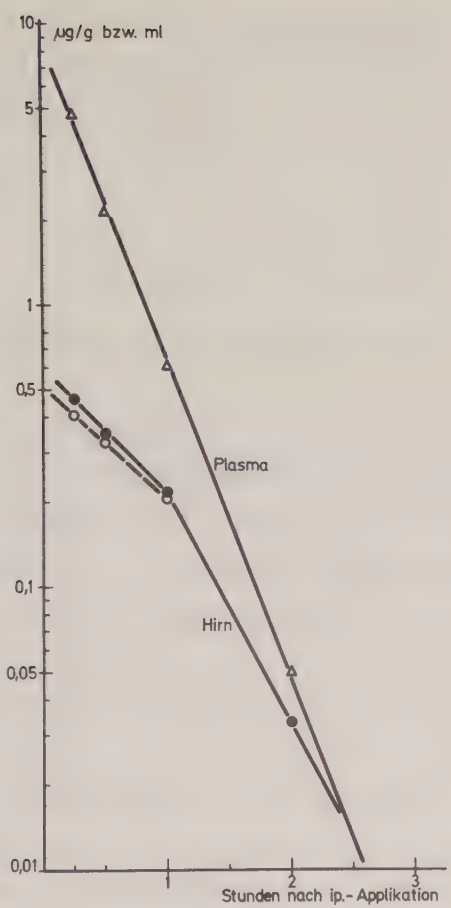


Abbildung 6
Sultopridspiegel im Plasma Δ und Gehirn der Ratte nach intraperitonealer Gabe von 20 mg / kg. Gehirnkonzentration vor (•) und nach (o) Subtraktion von 1 % des jeweiligen Plasmawertes. Mittelwert von 6 Tieren. Durchschnittliche Streuung 15 %.

sich noch auffüllender Gehirnstrukturen ist innerhalb der ersten Stunde erreicht, so daß der weitere Verlauf allein von Eliminationsprozessen beherrscht wird. Erste auto-

radiographische Befunde von Hopf und Dross (10) zeigen auch für Sultoprid eine starke Anreicherung der Radioaktivität in den bereits genannten Arealen mit herabgesetzter " Blut - Hirn - Schranke ".

4. Besprechung der Ergebnisse

4.1. Lipoidlöslichkeit von Sulpirid und Sultoprid

Die Lipoidlöslichkeit spielt für die biologische Wirkung von organischen Molekülen, besonders bei strukturhomologen Reihen, eine erhebliche Rolle. Ihr Einfluß auf die Permeation durch biologische Membrane ist einleuchtend : die Lipidschichten der Zellwand müssen penetriert werden, was gut lipoidlöslichen Substanzen besser gelingt als weniger lipophilen. Deshalb spielen Unterschiede in der Lipophilie chemisch verwandter Substanzen bei der Resorption, bei der Elimination (tubuläre Rückresorption), für die Verteilung im Organismus aber auch beim Metabolismus (Penetration zum Ort der Metabolisierung) eine wichtige Rolle. Besonders ausgeprägt ist ihr Einfluß für den Durchtritt durch die " Blut - Hirn - Schranke ".
Die Verteilungskoeffizienten für die Systeme Puffer / Dichloräthan und Puffer / Heptan zeigen die wesentlich bessere Lipoidlöslichkeit des Sultoprid. Nach Kurz (14) besteht eine gute Korrelation zwischen den mit Heptan und Dichloräthan bestimmten Verteilungskoeffizienten und der Permeation durch die Blut - Liquor - Schranke,

während es für die Penetration aus dem Dünndarm keine geeigneten Lipoidmodelle gibt. Eine Umformung der erhaltenen Meßwerte zur Durchführung einer Hansch - Analyse erübrigt sich bei dem Vergleich von nur zwei Substanzen. Die unterschiedliche Lipophilie war insofern vorauszusagen, als die Aminofunktion wesentlich polarer ist als der Äthylrest, und deshalb die Sulfamoylgruppe hydrophiler als der Sulfäthylsubstituent sein muß.
Bei der bekannten Bedeutung der lipophilen Eigenschaften für Resorption, Verteilung und Elimination kann man annehmen, daß die pharmakokinetischen Parameter, in denen sich die beiden untersuchten Substanzen unterscheiden, wesentlich durch die Unterschiede in der Fettlöslichkeit bedingt sind, da sie sich strukturchemisch wenig unterscheiden. In den folgenden Abschnitten werden unter diesem Aspekt eigene Daten und Literaturdaten besprochen.

4.2. Zur Pharmakokinetik von Sulpirid und Sultoprid

4.2.1. Enterale Resorption

Aus dem Magen - Darm - Trakt wird Sulpirid nur zu einem Teil resorbiert. So konnte Benakis (1) mit ^{14}C - markiertem Sulpirid bei Ratten zeigen, daß der weitaus größte Teil der Radioaktivität mit der Chymussäule den Intestinaltrakt durchwandert und drei Stunden nach der Gabe sich noch

70 % der applizierten Dosis im Darm befinden.
Auch aus den Befunden anderer Autoren zur Pharmakokinetik von Sulpirid errechneten wir eine geringe enterale Resorptionsquote. Zu deren Abschätzung können zwei Verfahren benutzt werden, die kurz geschildert werden sollen :

1. Um die Resorptionsquoten aus dem Darm nach dem Prinzip der " korrespondierenden Flächen " von Dost berechnen zu können, muß der Konzentrationsverlauf im Blutplasma nach parenteraler und enteraler Gabe bekannt sein. Die Flächen unter den Blutspiegelkurven sind dabei - unabhängig vom Zeitverhalten der Invasion - der tatsächlich im Blut erschienenen Menge proportional. Durch eine einfache mathematische Beziehungsgleichung, Fläche unter der Blutspiegelkurve nach enteraler Gabe : Fläche unter der Blutspiegelkurve nach parenteraler und der applizierten Dosis läßt sich leicht die Resorptionsquote berechnen (Verfahren A).

2. Auch aus den mit dem Urin ausgeschiedenen Pharmakonmengen läßt sich der enteral resorbierte Anteil abschätzen. Die nach parenteraler Gabe im Harn ausgeschiedene Menge Sulpirid wird gleichgesetzt mit 100 % Resorption und anschließend mit der nach oraler Gabe ausgeschiedenen Menge verglichen (Verfahren B).
Die nach den beiden Verfahren errechneten Werte aus Untersuchungen einiger Autoren anhand verschiedener Spezies sind in Tabelle 3 aufgeführt. Für die Quotenberechnung am Hund (Segura) und Kaninchen (Koishi) ließ sich Verfahren B nicht anwenden, da keine Untersuchungen

über die Harnausscheidungen bei diesen Tieren vorlagen.

Tabelle 3

Resorptionsquoten von Sulpirid nach oraler Gabe

Spezies	Autor	Verfahren A	Verfahren B
Ratte	Koishi et al. (13)	ca. 20 %	25 %
Ratte	Benakis et al. (1)	22 %	28 %
Hund	Segura et al. (19)	44 - 68 %	
Kaninchen	Koishi et al. (13)	35 %	
Mensch	Koishi et al. (13)		42 %
Mensch	Dross et al. (3)	42 %	40 %

Verfahren A : Berechnung aus den Blutspiegeln nach dem Dost'schen Prinzip

Verfahren B : Berechnung der Resorptionsquoten über die mit dem Harn ausgeschiedene Menge nach 1. intraperitonealer und 2. oraler Gabe

Entsprechende Untersuchungen sind für Sultoprid bisher nicht durchgeführt worden. Aber allein aus den Toxizitätsdaten von Sulpirid und Sultoprid läßt sich die bessere enterale Resorption ableiten. In Tabelle 4 sind die tödlichen Dosen für Sulpirid nach enteraler und parenteraler Gabe als auch für Sultoprid nach beiden Applikationsweisen einander gegenübergestellt. Ein Beispiel hieraus

mag den zu Grunde liegenden Denkansatz verdeutlichen : um denselben Effekt zu erreichen, muß Sulpirid oral 56,8 mal höher dosiert werden als nach intravenöser Gabe, während Sultoprid hierbei nur 7,5 mal höher dosiert werden muß. Aus dem Quotienten Sulpirid / Sultoprid = 7,6 kann man also folgern, daß Sultoprid um diesen Betrag leichter aus dem Magen - Darm - Trakt resorbiert wird.

Tabelle 4

Toxizität von Sulpirid und Sultoprid (LD_{50})

	Ratte			Maus		
	or / iv	or / ip	or / sc	or / iv	or / ip	or / sc
Sulpirid (15)	56,8	11,9	6,7	80	14,8	3,6
Sultoprid (17)	7,5	4,5	0,8	7,9	3,2	2,8
Sulpirid / Sultoprid	7,6	2,6	8,4	1o,1	4,6	1,3

Auch aus der Tatsache, daß bei Probanden, die 400 mg, als auch bei Probanden, die 100 mg Sultoprid oral erhielten, 75 % der applizierten Dosis unverändert innerhalb von 24 Stunden im Harn erschienen, kann auf eine hohe Resorptionsquote von Sultoprid geschlossen werden (Dross 4).

4.2.2. Entero - hepatischer Kreislauf

Während die pharmakokinetischen Daten des Sultoprids eine ungestörte einphasige e - Kinetik zeigen, könnten die besprochenen Störungen im Verlauf der Plasmakinetik von Sulpirid (siehe Kapitel 3.2.) auf der Existenz eines entero - hepatischen Kreislaufes beruhen. Tatsächlich konnten Glasson und Mitarbeiter (8) zeigen, daß 20 bis 30 % der als ^{14}C - Sulpirid intravenös injizierten Radioaktivität im Verlauf von 6 Stunden mit der Galle sezerniert werden. Berücksichtigt man, daß der Anteil des Sulpirids an der Gesamtradioaktivität in der Galle 4 % (Koishi, intramuskuläre Gabe, 13) und im Darm 20 % (Dross et al., intraperitoneale Gabe, 4) beträgt, so erscheint die Gesamtexkretion von 4 % der ip.-injizierten Dosis an Sulpirid durch die Galle durchaus vereinbar mit den von Glasson et al. (8) erhaltenen Werten.
Der unter Berücksichtigung der Resorptionsverhältnisse gezogene Schluß, daß der entero - hepatische Kreislauf für die Sulpirid - Kinetik keine entscheidende Rolle spielt, wird belegt durch die pharmakokinetischen Daten nach intramuskulärer Injektion an sechs Probanden (Dross et al., 3). Hier ist zwar deutlich die mehrphasige Kinetik des Sulpirids zu erkennen, der Abfall der Plasmaspiegel verläuft jedoch kontinuierlich; Konzentrationsanstiege im abfallenden Teil sind nicht auszumachen.

4.2.3. Die Eliminationskinetik von Sulpirid und Sultoprid

Der oben erwähnte mehrphasige Verlauf der Sulpirid - Spiegel im Plasma ist für mehrere Spezies bei unterschiedlichen Applikationsrouten beschrieben (siehe Tabelle 5).

Spezies	Autor	Administrations-route	Eliminations-kinetik
Ratte	Koishi et al.(13)	iv.,im.,or.	mehrphasig
	Benakis et al.(1)	ip., or.	mehrphasig
	Segura et al.(19)	iv.	einphasig
Kaninchen	Koishi et al.(13)	iv.,im.,or.	mehrphasig
Hund	Segura et al.(19)	iv.,or.	einphasig
Mensch	Koishi et al.(13)	im.,or.	mehrphasig
	Dross et al. (3)	im.,or.	mehrphasig

Tabelle 5
Beschreibung der Sulpirid - Kinetik bei verschiedenen Spezies und unterschiedlichen Applikationsrouten

Lediglich Segura et al. (19) entnehmen ihren Werten eine einphasige Kinetik bei Ratte und Hund. Bei der Ratte haben sie die Blutspiegel nur über eine Stunde nach intravenöser Gabe verfolgt und deshalb die langsamere Phase, die sich erst innerhalb der nächsten Stunden deutlich zu erkennen gibt, nicht erfaßt. Wegen der unregelmäßigen Resorption ist nach oraler Gabe die Mehrphasigkeit der Eliminationskinetik erst zu erkennen, wenn die Blutspiegel

über längere Zeit verfolgt werden.
Bei Sultoprid ist dagegen sowohl bei der Ratte (siehe Ergebnisteil) als auch bei menschlichen Probanden der einphasige Verlauf eindeutig.
Nachdem eine entscheidende Beeinflussung der Plasmakinetik durch den entero - hepatischen Kreislauf ausgeschlossen werden konnte, mußte die Existenz eines " tiefen Kompartimentes " angenommen werden. Unter einem " tiefen Kompartiment " versteht man einen Verteilungsraum, der nach anfänglicher Auffüllung das Arzneimittel nur verzögert an den Blutstrom wieder abgibt. Dadurch wird zu späten Zeiten, wenn der größte Anteil des applizierten Arzneimittels bereits eliminiert ist, die langsame Abgabe aus dem " tiefen Kompartiment " geschwindigkeitsbestimmend für die Gesamtkinetik. Auf Grund der hier vorgelegten Untersuchungen kann für Sulpirid die Skeletmuskulatur als " tiefes Kompartiment " angesehen werden.
Diese Behauptung gründet sich auf folgende Befunde :

1. Die Kinetik des Sulpirids in der Oberschenkelmuskulatur zeigt einen deutlich langsameren Abfall als alle anderen Organe der Ratte, ausgenommen Gehirn. Aus theoretischen Erwägungen sollte diese Muskulatur repräsentativ für die gesamte Skeletmuskulatur sein. Tatsächlich zeigen Ganztierautoradiogramme mit ^{14}C - Sulpirid (Benakis et al., 1) keinen Unterschied im Gehalt der Skeletmuskulatur an Radioaktivität.

2. Entsprechend der für ein " tiefes Kompartiment " vorgetragenen Theorie ergeben Berechnungen der Sulpirid-Gesamtmenge in den Organen ein deutliches Übergewicht der Muskulatur (siehe Tabelle 6). Damit ist die quantitative Bedingung erfüllt, so daß - verbunden mit der langsamen Rückgabe ans Blut - die Rolle der Skelet-muskulatur für die Plasmakinetik gesichert erscheint.

min nach Gabe	15	30	60	120	240
Muskel	600	791	540	362	164
Plasma	42,6	24,5	11,5	4,4	1,1
Leber	211	92	34	18,4	7,1
Niere	53	34	19,3	7,8	2,7
Milz	17	9,6	5,3	1,9	0,6
% im Muskel an Gesamt - Sulpirid im Organismus	63,5	81,2	86,6	90,7	92

Tabelle 6

Menge an Sulpirid in µg pro Gesamtorgan nach ip.-Gabe von 2o mg / kg bei Ratten (200 g)

3. Vergleicht man die Muskel / Plasma - Relationen von Sulpirid und Sultoprid, so wird die Rolle der Muskulatur für die Sulpirid - Kinetik besonders deutlich. Während das Konzentrationsverhältnis zwischen Muskel und Plasma für Sultoprid praktisch unabhängig von der Zeit ist,

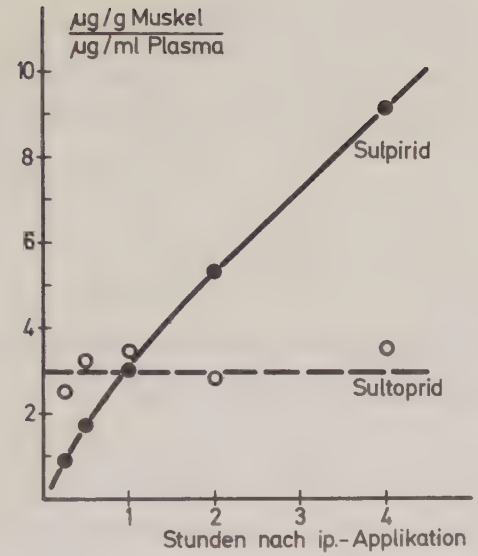


Abbildung 7
Muskel / Plasma - Relation von Sulpirid und Sultoprid im Organismus der Ratte

steigt die Konzentration an Sulpirid im Skeletmuskel relativ zur Plasmakonzentration steil an (siehe Abbildung 7). Dabei liegen die Anfangswerte für Sulpirid unter dem Quotienten für Sultoprid, während für 2 und 4 Stunden die Sulpirid - Werte deutlich höher als die Sultoprid - Relation sind. Beide Effekte lassen sich leicht mit der geringen Lipophilie von Sulpirid erklären : Sulpirid kann die Muskelmembrane schlechter penetrieren als Sultoprid. Das Maximum der Sulpirid - Konzentration findet sich deshalb erst 3o min nach Gabe (siehe Abbildung 2), während es für Sultoprid schon nach 15 min aufgetreten ist. Die

im Vergleich zum Sultoprid langsame Rückverteilung von Sulpirid in das Blut bewirkt einen starken Anstieg der Muskel / Plasma - Relation 2 und 4 Stunden nach Gabe.

4.3. Zur Kumulationsgefahr von Sulpirid

Mit der Kumulation eines Arzneimittels ist immer dann zu rechnen, wenn das Dosierungsintervall kleiner ist als die Halbwertzeit (Forth, Henschler, Rummel 7). Wird ein Arzneimittel mit einer einphasigen Kinetik eliminiert, so ist das Dosierungsintervall zur Erhaltung eines gleichmäßigen Wirkspiegels einfach zu errechnen. Bei Vorliegen einer mehrphasigen Kinetik - wie bei Sulpirid - ist nicht ohne weiteres auszumachen, welche kinetische Phase bei Dauerbehandlung ausschlaggebend sein wird. Da das Dosierungsintervall etwa 4 mal größer ist als die Halbwertzeit der langsameren Eliminationsphase hätte es theoretisch nur zu unwesentlichen Steigerungen der Blutspiegel kommen können. Um so überraschender ist der starke Konzentrationsanstieg nach der zweiten und jeder folgenden Gabe. Gegen eine Deutung dieses Phänomens als Hemmung des Sulpirid - Stoffwechsels spricht die geringe Metabolisierungsrate - ca. 30 % (Dross et al., 4) - des Sulpirids. Anhand der Werte in Tabelle 7 kann man diesen Effekt erklären. Sie zeigen, daß die Sulpirid - Konzentrationen im Muskel durch 4 malige Injektionen nur um 40 %

	Plasma	Leber	Muskel	n
Einmalige Gabe	0,21 ± 0,06	1,06 ± 0,18	1,93 ± 0,57	6
Viermalige Gabe	0,56 ± 0,10	2,90 ± 0,65	2,64 ± 0,18	4
viermal / einmal	2,7	2,7	1,4	

Tabelle 7

Sulpirid - Konzentrationen in µg / g bzw. µg / ml nach ein- und viermaliger Gabe von je 20 mg / kg. Messung vier Stunden nach letzter Gabe. n = Anzahl der Tiere.

ansteigen, während sich die Spiegel im Plasma und in der Leber fast verdreifachen. Mit einem Anteil von 40 % des Körpergewichtes der Ratte ist die Skeletmuskulatur das weitaus größte extravasale Kompartiment. Da durch Mehrfachgabe der Gehalt des Muskels an Sulpirid nur wenig vermehrt werden kann, verbleibt ein größerer Anteil der injizierten Menge im intravasalen Kompartiment und sorgt für eine überproportionale Erhöhung der Blutspiegel. Das rasche Erreichen der Grenzmaxima im Plasma steht mit diesen Vorgängen in einem unmittelbaren Zusammenhang. Wenn - wie oben ausgeführt - die terminale kinetische Phase durch die Rückverteilung des Sulpirids bedingt ist, bei Mehrfachgabe jedoch die im Muskel gespeicherte Menge nur wenig zunimmt, verliert diese Phase ihren Einfluß auf die Blutspiegel - Kinetik. Die Halbwertzeit der schnelleren Phase ist jedoch wesentlich kleiner als das Dosierungsintervall, so daß es nicht zu einem weiteren Anstieg der Plasmakonzentration kommt.

4.4. Zur Kinetik von Sulpirid und Sultoprid im Rattenhirn

Bei der Beurteilung von Meßergebnissen für das Gesamthirn muß berücksichtigt werden, daß sich das Gehirn aus einer Vielzahl von funktionell und biochemisch unterschiedlichen Arealen zusammensetzt. Bei den hier vorliegenden Untersuchungen sind besonders die Gebiete, die außerhalb der " Blut - Hirn - Schranke " liegen, ein erheblicher Störfaktor. Wegen der geringen Konzentrationen an Sulpirid im Gehirn konnte eine Untersuchung einzelner Areale nicht vorgenommen werden, da die Empfindlichkeit der Methode nicht mehr ausgereicht hätte.
Obwohl die Sultoprid - Plasmaspiegel von vornherein deutlich unter denen nach Sulpirid - Injektion liegen, betragen die Gehirnkonzentrationen 15 und 3o min nach Sultopridgabe etwa das eineinhalbfache der nach Sulpirid Injektion bestimmten. Trägt man die Hirn / Plasma - Quotienten von Sulpirid und Sultoprid auf (siehe Abbildung 8), so wird deutlich, daß sich die Gehirnkonzentrationen an Sultoprid wesentlich rascher an die Plasmakonzentrationen angleichen als die von Sulpirid. Obwohl die Steilheit der in Abbildung 8 gezeigten Geraden kein direktes Maß für die Geschwindigkeit ist, mit der die Substanzen die " Blut - Hirn - Schranke " passieren, darf aus dem um Faktor 3 steileren Anstieg der für Sultoprid berechneten Werte auf eine leichtere Passage des Sultoprids geschlossen werden.

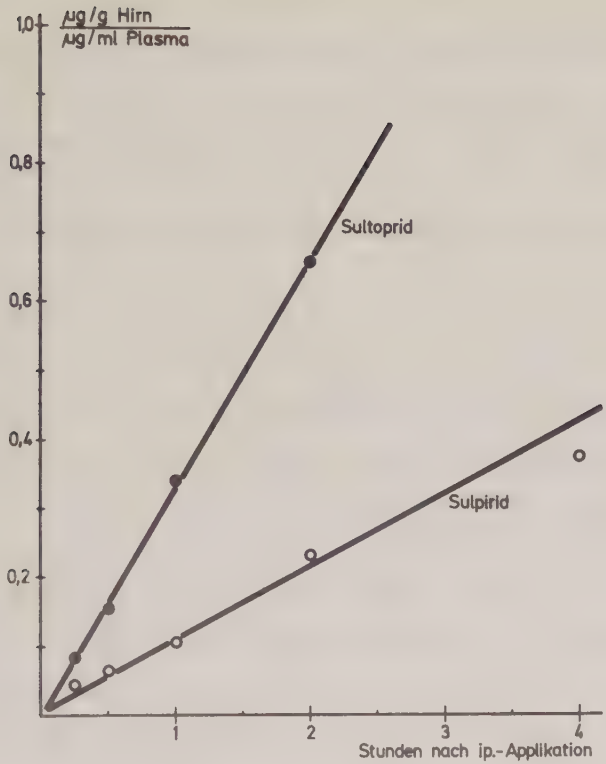


Abbildung 8
Quotienten aus Hirnkonzentrationen / Plasmakonzentrationen von Sulpirid (o) und Sultoprid (•)

Diese Resultate werden durch autoradiographische Untersuchungen von Rattenhirnen nach intraperitonealer Gabe von ^{14}C - markiertem Sulpirid und Sultoprid bestätigt (Hopf und Dross, 10). In den außerhalb der "Blut - Hirn - Schranke " gelegenen Areale wie Epiphyse, Area postrema und Infundibulum sieht man nach einer

Stunde eine gleich starke Aktivitätsverteilung der markierten Substanzen. In den durch die " Blut - Hirn - Schranke " geschützten Anteilen des Gehirnes ist jedoch bei Sultoprid deutlich eine Schwärzung des Filmes zu erkennen, bei Sulpirid ist nur im Bereich des Hypothalamus eine geringe Radioaktivität nachweisbar.

Für die Hypothese, daß die Wirkungsunterschiede beider Substanzen lediglich in ihrer unterschiedlichen Lipophilie und dem dadurch im Zusammenhang stehenden Penetrationsvermögen durch die " Blut - Hirn - Schranke " bedingt sind, gibt es eine Reihe von Hinweisen. Zuvor muß man aber fordern, daß der Wirkungsmechanismus beider Substanzen derselbe ist. Wegen des fast identischen chemischen Aufbaues ist es wohl gestattet, dies anzunehmen.

Wie bereits in Kapitel I erwähnt, ist ein wichtiger Parameter auf neuroleptische Wirkung eines Arzneimittels im pharmakologischen Screening der Antagonismus gegen das durch Apomorphin ausgelöste Erbrechen beim Hund. Die emetische Wirkung von Apomorphin wird über die " chemical - trigger - zone " in der Area postrema vermittelt, die außerhalb der " Blut - Hirn - Schranke " gelegen ist und für Sulpirid und Sultoprid gleichermaßen gut zugänglich ist. Bei diesem Test zeigen sich praktisch keine Unterschiede in der Wirksamkeit von Sulpirid und Sultoprid (Laville und Margarit, 16).

Bei anderen Tests auf neuroleptische Potenz eines Arzneimittels, wie der Katalepsie (Laville, 15; Costall und

Naylor, 5), Hemmung der durch Amphetamin oder Apomorphin ausgelösten Stereotypien (Laville, 15; Costall und Naylor, 5; Puech et al., 18) und Senkung der Spontanmotilität bei der Maus (Laville, 16) ist es jedoch notwendig, daß die Substanzen die " Blut - Hirn - Schranke " zu penetrieren vermögen. In allen diesen Versuchen hat Sulpirid praktisch keine, Sultoprid aber deutliche Wirkungen.

Wird dagegen Sulpirid unter Umgehung der " Blut - Hirn - Schranke " direkt intraventrikulär gegeben (Honda et al., 11), so läßt sich eine starke Katalepsie erzeugen. Dabei ist Sulpirid dem ebenfalls intraventrikulär gegebenen Haloperidol äquipotent.

Durch diese Untersuchungen wird die Hypothese, daß die Wirkungsunterschiede von Sulpirid und Sultoprid lediglich auf das größere Penetrationsvermögen von Sultoprid zurückzuführen sind, nochmals gestützt.

5. Zusammenfassung

Sulpirid (N - (1 - Äthyl - Pyrrolidin - 2 - yl) - methyl 2 - methoxy - 5 - sulfamoyl - benzamid) und Sultoprid (N - (1 - Äthyl - Pyrrolidin - 2 - yl) - methyl - 2 - methoxy - 5 - sulfäthyl - benzamid) sind strukturchemisch sehr ähnliche Substanzen, die sich lediglich durch verschiedene Substituenten in Stellung 5 des Benzylringes unterscheiden.
Die dadurch bedingte bessere Lipophilie von Sultoprid (siehe Tab. 1) führt zu einem unterschiedlichen pharmakokinetischen Verhalten bei der Ratte.
Nach intraperitonealer Gabe von 20 mg / kg Sultoprid fallen die Gewebespiegel in allen untersuchten Organen mit einer einheitlichen e - Kinetik, die Halbwertzeit im Plasma beträgt 17 min. 4 Stunden nach der Gabe ist in keinem der untersuchten Organe Sultoprid mehr nachzuweisen.
Im Gegensatz dazu wird Sulpirid nach ip. - Gabe von 20 mg / kg nicht mit einer einheitlichen Kinetik eliminiert. Für die erste schnelle Phase ergibt sich eine Halbwertzeit von 14 min, für die langsame Phase eine Halbwertzeit von 62 min im Plasma. Das abweichende Verhalten erklärt sich hauptsächlich aus der Tatsache, daß die Muskulatur für Sulpirid ein " deep compartment " darstellt.
Dieses hat aber nur eine begrenzte Speicherfähigkeit, was durch Mehrfachgabe nachgewiesen werden konnte. Der

entero - hepatische Kreislauf hat auf die Eliminationskinetik praktisch keinen Einfluß.

Im Gehirn ist die Sultoprid - Konzentration um den Faktor 1,5 höher, obwohl die Plasmaspiegel unter denen des Sulpirids liegen. Dies erklärt die unterschiedliche Aktivitätsverteilung in Autoradiogrammen nach Gabe von ^{14}C - markiertem Sulpirid und Sultoprid.

In beiden Fällen zeigen außerhalb der " Blut - Hirn - Schranke " gelegene Strukturen wie Epiphyse, Infundibulum und Area postrema eine hohe Radioaktivität.

Lediglich nach Sultopridgabe findet man jedoch eine deutliche Radioaktivität in den durch diese Schranke " geschützten " Hirnregionen, während nach Sulpiridgabe lediglich der Hypothalamus eine geringe Radioaktivität erkennen läßt.

Es ist daher zu vermuten, daß die Wirkungsunterschiede am Versuchstier - Katalepsie, Hemmung der durch Amphetamin und Apomorphin ausgelösten Stereotypien sowie Senkung der Spontanmotilität - mit dem besseren Penetrationsvermögen des Sultoprids durch die " Blut - Hirn - Schranke " im Zusammenhang steht.

Wirkungsunterschiede von Sulpirid und Sultoprid am Menschen dürften auf denselben Mechanismus zurückzuführen sein.

6. Literaturverzeichnis

1. Benakis, A., M. A. Pongis, F. Sugnaux and B. Glasson : Localization, distribution, elimination and metabolism of ^{14}C - Sulpiride in rats. European J. of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 1, 51 - 62, (1976 a)

2. Benakis, A. : Metabolism and Pharmacokinetics of a substituted benzamid Sulpiride in animals : Specific localization and neuro - endocrinological aspect; Collegium internationale neuro - psychopharmacologicum 10^{e} Congrès, Québec / Canada (1976 b)

3. Dross, K., P. Sillmann, R. Ding, and U. Gundert-Remy : Kinetics of Sulpiride in human plasma and urine; Joint Meeting of German and Italian Pharmacologists, 236 (1977)

4. Dross, K., Mai, J. und A. Hopf : Unveröffentlichte Befunde

5. Costall, B. and R.J. Naylor : Detection of neuroleptic properties of Clozapine, Sulpiride and Thioridazine; Psychopharmacologica Berlin, 43, 69 - 74 (1975)

6. Dufour, H., J. Castelli, H. Luccioni, J.C. Scotto et J.M. Sutter : Une nouvelle benzamide substituée à effects neuroleptiques : Le LIN 1418 ou Sultopride; Travail de la Clinique Universitaire de Psychiatrie de la Faculté de Médecine de Marseille (1974)

7. Forth, W., D. Henschler und W. Rummel : Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. B.-I. Wissenschaftsverlag Mannheim, Wien,Zürich 1975, 74 f

8. Glasson, B., A. Benakis et A. Khandjian : Metabolism du Sulpiride - ^{14}C. 9^{e} Congrés international de Gastro-Entérologie, Paris (1972)

9. Haase, H.J. : Therapie mit Psychopharmaka und anderen seelisches Befinden beeinflussenden Medikamenten; Schattauer Verlag, 4. Auflage, 122 (1977)

10. Hopf, A. and K. Dross : Comparative studies on the metabolisms and distribution of sulpiride and sultopride. 2 nd World Congress of Biological Psychiatry, Barcelona (1978)

11. Honda, F., Y. Satoh, K. Shimomura, H. Satoh, H. Noguchi, S. Uchida and R. Kato : Dopamin Receptor blocking activity of Sulpiride in the Central Nervous System; Japan. J. Pharmacolog. 27, 397 - 411 (1977)

12. Kleimola, T., O. Leppänen, J. Kanto, R. Mäntylä and E. Syvälahti: Spectrophotofluorometric method for quantitative determination of Sulpiride in human plasma and urine. Annals of Clinical Research, 8, 104 - 110 (1976)

13. Koishi, H., T. Okuda and S. Yamashita : Absorption, excretion and visceral distribution of Dogmatil (Sulpiride). 6 th Congress Therapeutic Research New Drugs, Osaka, 27 - 35 (1969)

14. Kurz, H.,Appiah, A.: Eignung von Verteilungsmodellen zur Beurteilung der Permeation von Arzneimitteln durch biologische Membranen. Arch.Exp. Pathol. Pharmakol. 264 , 264 (1969 .)

15. Laville, C. : Chimie et pharmacologie du Sulpirid. Lille Médical, 3e Série, 17, 1 (1972)

16. Laville, C. und J. Margarit : Antiemetische Wirkung auf verschiedene Erbrechen bewirkende Gifte beim Hund, Wirkung von Sulpirid auf die Motorik und Vigilanz der Maus. La Semaine des Hôpitaux, 45, 1301 - 1314 (1969)

17. Laville, C. : Persönliche Mitteilung

18. Puech, A.J., P. Simon and J. Bossiers : Antagonism by Sulpiride of three apomorphin - induced effects in rodents. European Journal of Pharmacology, 36, 439 - 441 (1976)

19. Segura, J., L. Borja and O.M. Bakke : Pharmacokinetics of Sulpiride after oral and intravenous administration in the rat and the dog. Arch. int. Pharmacodyn., 223, 88 - 95 (1976)

20. Stille, G. und H. Hippius : Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika anhand von klinischen Befunden mit Clozapin. Pharmakopsychiat., 4, 182 - 191, (1971)

LEBENSLAUF

12. Februar 1951	geboren als erster Sohn des Verwaltungsangestellten Karl Hetzler und seiner Ehefrau Anneliese, geb. Klöppner
1957 - 1961	Besuch der Valentin - Traudt - Volksschule in Kassel
1961	gewechselt zum Albert - Schweitzer - Gymnasium in Kassel
Juni 1970	Abitur in Kassel
Juli 1970 - Juni 1972	24 Monate bei der Bundeswehr, davon 21 Monate im Sanitätsdienst
Oktober 1972	Aufnahme des Studiums der Chemie und Physik an der Justus - Liebig - Universität Gießen
April 1974	Aufnahme des Studiums der Medizin an der Universität Düsseldorf
März 1976	Physikum in Düsseldorf
März 1977	1. Ärztliche Prüfung in Düsseldorf

Die Experimente zur vorliegenden Arbeit begann ich im Juni 1977 am C. und O. Vogt - Institut für Hirnforschung der Universität Düsseldorf

Joachim Hetzler

Herrn Prof. Dr. Hopf möchte ich für die Anregungen zu dieser Arbeit und für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes danken.
Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. K. Dross für seine wissenschaftlichen Hilfestellungen.
Herrn P. Sillmann und Herrn J. Küster danke ich für die Mithilfe bei den Tierversuchen.